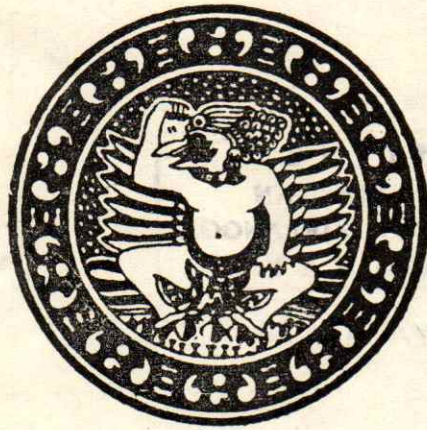


KK  
616.079  
Dachlan

IMMUNOLOGY

KW

# FENOMENA IMUNOLOGI PADA MALARIA



Oleh :

Yoes Prijatna Dachlan

Bagian Mikrobiologi dan Parasitologi.  
Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga

FENOMENA IMUNOLOGI PADA MALARIA

Yoes Prijatno Dachlan

Bagian Mikrobiologi dan Parasitologi

Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga

PENDAHULUAN.

Penyakit malaria merupakan salah satu penyakit tropis yang utama di negara-negara berkembang yang hingga kini masih merupakan masalah dibidang kesehatan dan mempunyai dampak serius terhadap faktor pertumbuhan ekonomi serta produktifitas kerja.

Sebagai organisme bersel tunggal dari kelompok hewan (haemoprotozoa) serta berhabitat intraseluler, parasit malaria mampu melakukan perubahan-perubahan struktur morfologi dan fungsi biologik yang berkesinambungan selama menjalani siklus hidupnya didalam tubuh hospes. Keadaan ini memungkinkan parasit Plasmodium bertindak sebagai substansi antigenik yang potensial serta membangkitkan imunitas yang unik dan kompleks.

Penelitian-penelitian dibidang imunologi yang berkembang pesat hingga kini, banyak memberikan masukan-masukan yang informatif mengenai interaksi antara plasmodium dan hospes vertebrata. Lebih jauh lagi penelitian level seluler atas aspek imunitas malaria besar kegunaannya dimasa mendatang dalam memperbaiki sarana diagnostik dan menunjang pendekatan epidemiologik serta kemungkinan untuk mengembangkan cara-cara yang lebih pasti dalam memberikan proteksi pada manusia terhadap malaria.

Pengertian "imunitas" apabila dikaji mencerminkan suatu proteksi yang sangat efisien dimana perjalanan penyakit dapat diakhiri dalam waktu singkat (beberapa hari/minggu) dan proteksi berkembang lebih efektif terhadap serangan infeksi berikutnya dalam jangka waktu yang lama bahkan kadang-kadang daya proteksi ini dapat mencapai seumur hidup. Proteksi semacam ini jarang didapatkan pada penyakit malaria. Infeksi oleh karena Plasmodium ini baru akan berakhir setelah berbulan-bulan hingga bertahun-tahun, sementara pada saat yang sama produksi antibodi anti-plasmodia berjalan terus.

Dengan demikian tidak hanya pihak hospes yang mampu mengembangkan respons protektif untuk mengendalikan infeksi, tetapi plasmodiumpun dapat mengembangkan mekanisme untuk menghindarkan diri dari efek respons imun ( 4 ).

Imunitas terhadap malaria adalah bagian integral dari "host-parasite relationship". Derajat imunitas yang ada (specific immunity) dan pertahanan tubuh alami (natural resistance) hospes serta kemampuan parasit beradaptasi didalam tubuh hospes kesemuanya ini membentuk keseimbangan. Dan keseimbangan yang terbentuk antara hospes dan parasit besar variasinya dari strain dan dari spesies ke spesies. Disamping itu adanya faktor-faktor eksternal seperti halnya, faktor musim, faktor biologik dari vektor dan kondisi ekologi lainnya secara terpadu turut menentukan corak keseimbangan tersebut ( 4,9 ).

### NATURAL RESISTANCE.

Pertahanan tubuh alami sebagai barrier terdepan dan bersifat non-spesifik jelas turut mengambil bagian dalam mencerminkan seberapa jauh interaksi yang terjadi antara parasit dan hospes.

Arah penelitian dalam aspek ini pada infeksi malaria cukup banyak dipusatkan pada sifat dan karakter sel eritrosit seperti halnya blood determinant, reseptor permukaan, abnormalitas dari eritrosit serta aspek biokimia yang kesemuanya berhubungan erat dengan kepekaan eritrosit terhadap invansi merozoit ( 9,12,13 ).

### Komponen membran eritrosit.

Siklus eritrosit aseksual bertanggung jawab atas terjadinya manifestasi klinis yang ditandai dengan keluarnya merozoit dari eritrosit dan berlanjut dengan penetrasi merozoit kedalam sel eritrosit normal. Interaksi antara merozoit dengan komponen membran eritrosit merupakan fase awal yang merintis terjadinya invasi merozoit ( 17 ).

Hipotesis dari Miller ( 16,18 ) menyatakan bahwa membran protein tertentu membentuk suatu reseptor yang berfungsi sebagai sarana untuk memudahkan penetrasi merozoit kedalam eritrosit normal.

Hal ini tercermin pada determinant golongan darah Duffy dimana eritrosit dengan determinant tersebut susceptible terhadap invasi Plasmodium vivax. Eritrosit yang mengandung gugusan glycophorin A dan B lebih peka mendapat infeksi Plasmodium falciparum. Glycophorin tersebut adalah gugusan sialoglycoprotein yang bisa berfungsi sebagai reseptor bagi penetrasi merozoit Plasmodium falciparum ( 10, 15 ).

### Abnormalitas sel eritrosit.

Tingkat kepekaan eritrosit dalam menghadapi infiltrasi merozoit bisa dipengaruhi pula oleh mekanisme genetik yang mendasari struktur dan fungsi eritrosit.

Sedikit-sedikitnya 2 faktor genetik hingga kini yang diketahui mempengaruhi kepekaan eritrosit terhadap *Plasmodium falciparum* adalah autosomal gene untuk Hemoglobin S dan sex-linked gene untuk Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase ( G6PD ).

Golongan anak-anak dengan jenis Hemoglobin S (HbS) heterozygote relatif lebih resisten invasi *Plasmodium falciparum*.

Mekanisme yang paling mungkin untuk menjelaskan adanya proteksi partial ini berhubungan erat dengan kebutuhan parasit akan oksigen dalam sel eritrosit. Rendahnya tekanan oksigen (oxydant stress) pada sel dengan HbS akan meningkatkan daya tahan eritrosit terhadap invasi merozoit serta menghambat proses maturasi parasit ( 2,4,19 ).

Golongan anak-anak dengan G-6-PD Deficiency yang menderita infeksi malaria menunjukkan derajat parasitemia dan angka kesakitan yang lebih rendah dibandingkan dengan golongan anak normal. Penelitian ini dilakukan oleh (2,3) di Afrika.

Tampaknya perubahan intrinsik sel eritrosit mempunyai hubungan yang erat dengan tingkat daya tahan hospes terhadap infeksi plasmodial.

Luzzatto ( 13 ) mengajukan 3 alternatif yang menjelaskan hubungan di atas :

1. Sel eritrosit lebih sukar bagi parasit untuk melakukan penetrasi ( - failure of infection),
2. Sel eritrosit tidak memberikan kondisi yang memadai bagi pertumbuhan parasit setelah terjadi infeksi ( abortive infection).
3. Sel eritrosit lebih peka mengalami destruksi dan kondisi ini memberikan konsekwensi destruktif bagi parasit itu sendiri ( suicidal infection).

Hal yang menyangkut sifat dan karakter permukaan membran serta abnormalitas sel eritrosit mencerminkan suatu pertahanan alami (natural resistance) yang didasari oleh faktor mekanik, metabolik atau fisiologik.

#### Natural Killer ( NK ) Activity.

Telah dapat dibuktikan pada hewan (mice, rat, guinea pig) dan manusia adanya pertahanan tubuh alami yang diperantarai oleh mekanisme imunologik.

Aktivitas tersebut berbeda dengan "acquired immunity" dan manifestasinya terjadi pada hospes non-immune (unimmunized host).

Sel efektor yang diketahui menunjang sistem pertahanan tubuh semacam ini adalah "Natural Killer ( NK ) Cell" yaitu sel limfoid yang bukan termasuk kelompok limposit-T ataupun B (non T; non B).

- 4 -

Dan sejak semula sel limfoid tersebut diketahui berperan dalam sistem penolakan tumor ataupun graft (graft rejection) ( 11,12 ).

Mengenai fungsi dan aktifitas sel NK dalam menunjang resistensi hospes terhadap golongan hemoprotozoa, penelitian atas aspek ini cukup intensip sekalipun pada hewan percobaan ( animal model ).

Tingkat kepekaan pada beberapa strain tikus (mice) terhadap infeksi plasmodial (*Plasmodium yoelii* dan *Plasmodium chabaudi*) menunjukkan suatu spektrum. Strain A yang menunjukkan tingkat kepekaan yang tertinggi mengandung kadar sel NK yang rendah. Strain C57B dan CBA dengan resistensi yang tinggi didapatkan sel NK dengan kadar yang tinggi pula. Sedangkan strain tikus dengan tingkat kepekaan moderat (Balb/c) mengandung kadar sel NK cukup ( 7 ).

Oleh respons imun spesifik, aktifitas sel NK lebih meningkat. Diduga peningkatan aktifitas sel NK akibat efek interferon yang dilepas oleh "sensitized T cell" dan "activated macrophage" ( 7 ).

Sistem ini juga efektif dalam mengatasi infeksi toxoplasmosis pada hewan. Aktifitas sel NK bergantung pada strain parasit, strain tikus (hospes) dan routes of infection ( 11 ).

Parasit yang berada didalam eritrosit akan mengalami degenerasi akibat efek sitotoksik oleh sel-sel NK ( 7 ).

Akan tetapi seberapa besar peranan dan aktifitas sel NK pada tubuh manusia dalam menghadapi infeksi malaria dan adakah pengaruh langsung oleh interferon terhadap aktifitas sel NK belum didapat hasil yang tuntas dan hingga kini penelitian-penelitian atas aspek ini masih berjalan terus.

Aspek pertahanan alami (natural resistance) yang didukung oleh komponen seluler dan humoral dalam menghadapi infeksi malaria mempunyai peranan berarti. Natural resistance bukanlah suatu sistem yang statis, tetapi berbagai faktor turut memodulasi sistem tersebut antara lain, spesies dari hospes, faktor umur dan latar belakang genetik ( 12 ).

#### ACQUIRED IMMUNITY.

Imunitas malaria mengandung 2 unsur, yaitu gambaran imunitas pada perorangan (individual) dan imunitas yang ditinjau dengan pendekatan epidemiologis. Berkembangnya imunitas selaras dengan perjalanan infeksi. Meningkatnya imunitas berawal sejak individu sembuh dari serangan pertama (primary attack) malaria, sementara pada saat yang sama sejumlah parasit tetap

hidup didalam tubuh bahkan dalam jumlah yang lebih besar bila dibandingkan pada waktu serangan pertama. Fenomena parasitemina semacam ini yang tanpa disertai dengan gejala klinik umum ditemui dan keadaan ini disebut "premunition".

Umumnya didaerah endemis dan holoendemik dimana penularan malaria sangat aktif, imunitas pada populasi didaerah tersebut berkembang baik dan efektif. Bila tercapai imunitas yang berderajat tinggi maka individu dapat mengatasi terjadinya superinfeksi. selanjutnya sebagian besar orang-orang yang terekspose infeksi malaria berulang kali didaerah endemis menjadi hyperimmune terhadap berbagai strain lokal.

Salah satu epok imunitas yang paling menonjol pada epidemiologi malaria adalah pengaruhnya pada gametosit. Meningkatnya pada imunitas secara progresif akan menekan desitsa gametosit hingga pada titik yang terendah/nihil. Imunitas meningkat sesuai dengan meningkatnya umur. Pada anak-anak bisa didapatkan gametosit dalam jumlah yang besar dan sebagai konsekwensinya golongan anak-anak dapat sebagai reservoir didalam suatu populasi.

Cepatnya berkembang dan lamanya imunitas bertahan dalam tubuh memberikan gambaran yang bervariasi serta tergantung dari spesies parasit malaria. Pada infeksi malaria vivax, imunitas lebih mudah bangkit dan berkembang dan bertahan dalam jangka waktu yang lama dan tidak terlalu dibatasi oleh faktor "strain specific".

Imunitas terhadap infeksi oleh Plasmodium falciparum sangat lambat berkembangnya dan cepat menurun/menghilang.

Pada populasi didaerah hyperendemis, frekwensi infeksi malaria vivax drastis menurun pada individu-individu berumur diatas 5 tahun.

Sedangkan infeksi falciparum tetap bertahan pada frekwensi yang tinggi pada semua golongan umur ( 20 ).

#### Spleen rate.

Pembesaran limpa adalah gejala klinik yang umumnya menyertai infeksi malaria. Pada tahap dini pembesaran limpa oleh karena adanya pembendungan sirkulasi. Dalam waktu yang singkat terjadi proses imunologik dimana yang berperan adalah sel-sel limfosit dan RES.

Limpa tetap membesar selama infeksi bersifat khronis dan berulang, tetapi bila infeksi malaria berakhir maka limpa akan kembali normal.

Malaria mempunyai peranan yang penting dalam hal menentukan tingginya spleen rate didaerah tropis dan spleen rate pada kelompok umur tertentu -

Kadar imunoglobulin dan antibodi malaria cenderung meningkat selaras dengan meningkatnya umur pada populasi didaerah malarious ( 24 ).

Kadar rata-rata imunoglobulin pada berbagai kelompok umur mempunyai arti epidemiologik malarious karena turut menunjang dalam menentukan endemisitas didaerah tersebut dan frekwensi infeksi ( 4 ).

Adanya hypergammaglobulinemia dan meningkatnya IgG dan IgM disebabkan oleh rangsangan antigenik yang intensif dari parasit dan mungkin pula karena gagalnya T-suppressor menekan fungsi limfosit-B ( 5,23 ).

#### DAMPAK MALARIA TERHADAP RESPONS IMUN.

McGregor dan Barr ( 4 ) mendapatkan respons yang menurun pada penderita-penderita malaria terhadap pemberian toksoid tetanus.

Dari hasil tersebut menimbulkan dugaan bagi kedua peneliti bahwa depresi respons imunologik bisa terjadi pada penderita malaria.

Dan ada indikasi, menurut Greenwood dkk ( 24 ) bahwa efek supresif terjadi pada level respons humoral dan merendahnya respons humoral didapatkan pada penderita-penderita dengan parasitemia yang tinggi.

Keadaan ini ditunjang pula dari hasil penelitian Salaman, 1971; Barke 1971 pada binatang percobaan yang menunjukkan level terendah dari penurunan produksi antibodi tercapai pada saat puncak ( peak ) parasitemia ( 4,24 ).

Sejauh ini diketahui infeksi malaria efeknya hanya menekan imunitas humoral., tetapi hal inipun belum pasti karena pada penemuan Golenser, dkk, 1981 ( 8 ) dari hasil binatang percobaan ( murine dengan infeksi Plasmodium berghei ) mendapatkan sel-sel limpa menurun responnya terhadap mitogen PHA secara in vitro. Dengan demikian memberikan indikasi bahwa supresif terjadi pula pada limfosit-T.

Kondisi immunosupresif ini didapatkan pula pada Toxoplasmosis, Trypanosomiasis (Afrika) dan Trichinosis. Serangan infeksi yang berat oleh karena virus tertentu dapat menimpa penderita-penderita Trichinosis ( 9 ). Dengan memburuknya respons imun pada penderita terutama pada golongan anak-anak maka individu-individu tersebut lebih peka terkena measles, gastroenteritis dan infeksi paru ( 25 ).

Mekanisme yang mendorong terjadinya kondisi immunosupresif belum diketahui sepenuhnya. Germinal centre pada organ limpa sebagai lokalisasi sel-sel B mengalami perubahan struktur akibat efek immunosupresif. Disamping itu mungkin pula terjadinya gangguan fungsi pada sel macrophage. Antigen malaria dalam jumlah yang besar (dosis supraoptimal) menghambat macrophage dalam memproses antigen tersebut. Atau terjadi saturasi (kejenuhan) pada permukaan sel macrophage. Terjadi hambatan interaksi dan diferensiasi dari limfosit-B ( 4, 23 ).

### GIZI DAN RESPONS IMUN.

Manusia membutuhkan 6 komponen penting dari nutrisi untuk pertumbuhan fisik, mempertahankan kehidupan dan mencapai kondisi yang sehat, yaitu protein, karbohidrat, lemak, vitamin, mineral dan air. 3 komponen yang pertama diperlukan sebagai energi untuk pertumbuhan dan metabolisme dan masing-masing komponen penting artinya untuk efisiensi fungsi tubuh dimana kebutuhan akan komponen bersifat relatif dalam jumlah untuk mencapai kondisi sehat.

Dinegara-negara berkembang jelas diketahui bahwa status gizi turut mempengaruhi derajat infeksi disamping faktor-faktor lainnya (lingkungan dan sosio budaya). Gizi yang buruk akan meningkatkan kepekaan individu terhadap berbagai infeksi agent dan berakibat meningkatnya insidens, derajat infeksi dan masa lamanya penyakit.

Gizi yang sangat jelek ( severe malnutrition ) mempunyai dampak yang serius terhadap respons imun, diantaranya ( 9,21 ) :

- Atrofi jaringan limfosit, dilanjutkan dengan depresi dari respons seluler dan humoral. Disini timbul produksi antibodi dan respons seluler yang abnormal.
- Menurunnya aktivitas komplemen. Terjadinya defisiensi komponen komplemen.
- Fungsi sel fagosit polymorphonuclear kurang efektif.  
Migrasi kemotaktik berjalan lambat dan menurunnya fungsi microbicidal.
- Menurunnya kemampuan "intracellular killing mechanism" dari sel macrophage terhadap patogen intraseluler.
- Barrier anatomis terganggu dalam menghadapi infeksi mikroorganisme.  
Hal ini terjadi karena perubahan fungsi dan struktur kulit mukosa.



- Produksi lysozyme dan aktifitas bakteriolitik menurun.

Pada infeksi parasit seringkali memperburuk status gizi seseorang. Malabsorpsi dan anaemia merupakan gambaran umum pada infeksi parasit yang berat.

### GIZI DAN MALARIA.

Penelitian-penelitian mengenai aspek gizi dan hubungannya dengan infeksi malaria sering memberikan hasil yang kontroversial.

Tampaknya ada 2 hal yang perlu dipisahkan dari masalah diatas, Yaitu :

1. Dampak malaria pada status gizi seseorang,
2. Pengaruh gizi hospes pada derajat infeksi malaria.

McGregor, IA ( 14 ) menyatakan dari hasil penelitiannya bahwa faktor epidemiologik dan faktor imunologik secara terpadu menentukan dampak malaria pada demography dan produktifitas. Bila malaria bersifat stabil ditinjau secara epidemiologis, maka dampaknya nyata pada golongan anak yaitu memperburuk gizi dan menghambat pertumbuhan. Sebaliknya hal ini kurang berpengaruh pada orang dewasa oleh karena imunitasnya (acquired immunity) berkembang dan efektif serta tidak mengganggu produktifitas kerja.

Sedangkan bila penyakit malaria berjalan tidak stabil, malaria mempunyai efek yang merugikan terhadap status gizi pada semua kelompok umur. Dan menghambat produktifitas kerja dari golongan orang dewasa.

Terdapat 3 hal yang merugikan gizi hospes akibat malaria :

1. Kelahiran bayi dengan berat badan yang rendah. ✓
2. Terjadinya protein Energy Malnutrition. ✓
3. Pathogenesis dari anemia. ✓

Sharp dkk ( 22 ) menyatakan yang sama pula dari hasil penelitiannya bahwa malaria menghambat pertumbuhan anak yang menandakan adanya malnutrisi kronis. Efek ini sangat terlihat pada anak di bawah umur 2 tahun.

### Pengaruh nutrisi pada infeksi malaria.

Defisiensi protein dan biotin pada anak ayam, demikian pula defisiensi protein dan vitamin pada tikus meningkatkan derajat infeksi malaria (*P. lophurae* dan *P. berghei*). Hendrickse ( 21 ) mendapatkan hasil yang kontradiksi pada manusia, yaitu parasitemia lebih tinggi dan gejala klinis lebih hebat pada anak-anak bergizi baik dengan infeksi *Plasmodium falciparum* dibandingkan pada anak-anak yang bergizi jelek.

Hubungan gizi dan derajat infeksi malaria masih merupakan masalah yang kontroversial dan belum diketahui apakah ada hubungan spesifik antara kedua variabel tersebut. Gizi yang buruk (severe malnutrition) mengakibatkan terjadinya immunodeficiency dan keadaan ini akan meningkatkan frekwensi dan derajat infeksi parasit. Tetapi bila defisiensi itu terjadi pada komponen nutrisi tertentu saja, efeknya dapat berbeda-beda terhadap immune system.

#### KEPUSTAKAAN.

1. Allardyce RA, Bienestock J., 1984. The mucosal immune system in health and disease, with an emphasis on parasitic infection. Bull.Wld.Hlth.Org.62,1hal.7-25.
2. Allison AC, Clark IA, 1977. Specific and non-specific immunity to haemoprotozoa. Am.J.Trop.Med&Hyg.,6,hal.216-222.
3. Bienzle U,dkk.,1979. Malaria and erythrocyte glucose-6-phosphate dehydrogenase variant in West Africa. Am.J.Trop.Med&Hyg.,28,4,hal.619-621.
4. Cohen S, Sadun EH,1976. Immunology of parasitic Infections, hal.35-46, 107-119,268-295.Oxford, Blackwell Scientific Public.
5. Cohen S,dkk.,1977. Acquired immunity and vaccination in malaria. Am.J.Trop.Med&Hyg.,26,6,hal.223-232.
6. Edirisinghe JS,dkk.,1981. The Influence of dietary protein on the development of malaria. Annals of Trop.Paed.C.,1,hal.87-91.
7. Eugui EM, Allison AC,1979. Malaria infection in different strains of mice and their correlation with natural killer activity. Bull.Wld.Hlth.Org.,57 (suppl.1),hal.231-238.
8. Golenser J,dkk.,1981. Immunosuppression during Plasmodium berghei infection in rats. Trop.Geogr.Med.,33,4,hal.347-354.
9. Heyneman D,1982. Parasitic Diseases. Basic & Clinical Immunology, 4th ed., hal.672-686. Lange Medical Public., Maruzen Asian Ed.
10. Howard RJ,dkk.,1983. Studies on the role of red blood cell glycoproteins as receptors for invasion by Plasmodium falciparum merozoites (abstract). Quarterly Bibl.Maj.Trop.Dis.Vol.,6,2,hal.85-86.
11. Kaniyama T,1984. Toxoplasma-induced activities of peritoneal and spleen natural killer cells from Beige Mice against thymocytes and YAC-1 lymphoma targets. Infect.Immun.,43,3hal.973-980.

12. Landolfo S, Martinotti MG, 1980. The main immune mechanisms against protozoan infections (review articles). *Afr.J.Clin.Exp.Immunol.*, 1, hal.287-296.
13. Luzatto L, 1974. Genetic factors in malaria. *Bull.Wld.Hlth.Org.*, 50, hal.195-202.
14. McGregor IA, 1983. Malaria : Nutritional implications (abstract). *Quarterly Bibl.Maj.Trop.Dis.*, vol.9, 1, hal91.
15. Miller IH, dkk., 1973. Influence of erythrocyte membrane components on malaria merozoite invasion. *J.Exp.Med.*, 138, hal.1597-1601.
16. Miller IH, dkk., 1977. Erythrocyte receptors for malaria merozoites. *Am.J. Trop.Med&Hyg.*, 26, hal.204-208.
17. Miller IH, dkk., 1977. Evidence for differences in erythrocyte surface receptors for the malaria parasites *Plasmodium falciparum* and *Plasmodium knowlesi*. *J.Exp.Med.*, 146, hal.277-281.
18. Miller IH, dkk., 1978. The Duffy blood group phenotype in American blacks infected with *Plasmodium vivax* in Vietnam. *Am.J. Trop. Med&Hyg.*, 27, 6, hal.1069-1072.
19. Molineaux L, Gramiccia G. 1980. The GARKI Project, WHO Geneva. Research on the epidemiology and control of malaria in the Sudan savanna of West Africa, hal 173-211.
20. Pampana E, 1969. Human recipient of the malaria infection. A text book of malaria eradication, 2nd ed., hal,56-71. London, Oxford University Press.
21. Perez H, Malave I, 1981. Protein malnutrition and the susceptibility to Leishmaniasis and other protozoan diseases. *Afr.J.Clin. Exp.Immunol.*, 2, hal.1-7.
22. Sharp PT, Harvey P, 1981. Malaria and growth stunting in young children of the highland of Papua New Guinea. *Quarterly Bibl. Maj.Trop.Dis.*, vol. 4, 2 hal. 92.
23. Urquhart GM, 1970. Immunological unresponsiveness in parasitic infections *J.Parasitol.*, 56, 4, hal.547-551.
24. Voller A, 1974. Immunopathology of malaria. *Bull.Wld.Hlth.Org.*, 50, Hal.177-186.
25. Wyler D, 1979. Cellular aspects of immunoregulation in malaria. *Bull.Wld.Hlth.Org.*, 57 (suppl.1), hal.239-243.

0000000000

